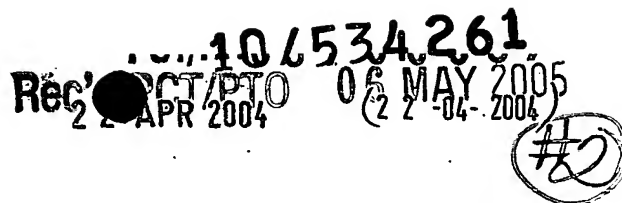




REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA INTELJEKTUALNO VLASNIŠTVO



REC'D 05 MAY 2004

WIPO

PCT

HR03/57

SVJEDODŽBA O PRAVU PRVENSTVA PRIORITY CERTIFICATE

Državnom zavodu za intelektualno vlasništvo podnesena je prijava patenta s podacima kako slijedi:
The State Intellectual Property Office received the patent application containing the following indications:

(71) Ime(na) podnositelja prijave ili tvrtka i sjedište: / *Name(s) of applicants:*

Pliva d.d.
Ulica grada Vukovara 49
10000 Zagreb, HR

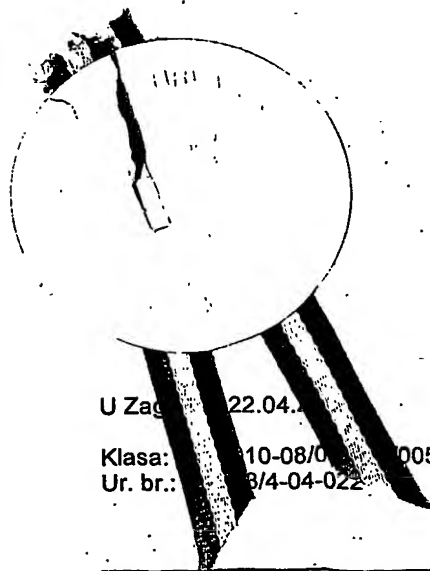
(22) Datum podnošenja prijave patenta: / *Date(s) of filing of the application(s):* 11.11.2002.

(21) Broj prijave patenta: / *Number(s) assigned to the application:* P20020886A

(54) Naziv izuma: / *Title of the invention:*

SUPSTITUIRANI 9a-N-[N'-(BENZENSULFONIL)KARBAMOIL- γ -AMINOPROPIL] I
9a-N-[N'-(β -CIJANOETIL)-N'-(BENZENSULFONIL)KARBAMOIL- γ -AMINOPROPIL]
DERIVATI 9-DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITROMICINA A I 5-O-
DESOZAMINIL-9-DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITRONOLIDA A

Ovime se potvrđuje da su navedeni podaci kao i prilog istovjetni s izvornikom.
This is to certify that the enclosed data are identical to the original.



Pomoćnik ravnatelja:
Ivan Sugja, dipl. Ing.

Ivan Sugja

U Zag. 22.04.
Klasa: 10-08/01-0057
Ur. br.: 3/4-04-022

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

SUPSTITUIRANI 9a-N-[N'-(BENZENSULFONIL)KARBAMOIL- γ -AMINOPROPIL] I 9a-N-[N'-(β -CIJANOETIL)-N'-(BENZENSULFONIL)KARBAMOIL- γ -AMINOPROPIL] DERIVATI 9-DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITROMICINA A I 5-O-DESOZAMINIL-9-DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITRONOLIDA A

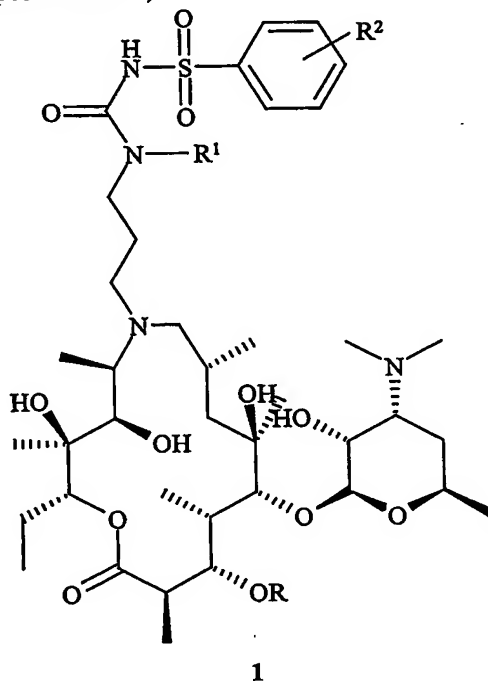
OPIS IZUMA

Oblast tehnike u koju izum spada

Int. Cl. C 07 H 17/08, A 61 K 31/71

Tehnički problem

Izum se odnosi na 9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil- γ -aminopropil] i 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil- γ -aminopropil] derivate 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-homoeritronolida A opće formule 1,



1

gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H ili β -cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje H ili Cl, F i CH₃ skupine, na njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama, na postupak za njihovo dobivanje, na postupak za pripremu farmaceutskih kompozicija kao i upotrebu dobivenih kompozicija za sterilizaciju soba i medicinske opreme i kao antibakterijsko sredstvo za zaštitu zidova i drvenine.

Stanje tehnike

Eritromicin A je makrolidni antibiotik čiju strukturu karakterizira 14-člani makrolaktonski prsten s karbonilnom grupom u C-9 položaju. Otkrio ga je McGuire 1952. godine [*Antibiot. Chemother.*, 2 (1952) 281], pa se već više od 40 godina smatra sigurnim i djelotvornim antimikrobnim sredstvom u liječenju bolesti izazvanih gram-pozitivnim i nekim gram-negativnim mikroorganizmima. Međutim, u kiseloj sredini lako prelazi u anhidroeritromicin A, inaktivni C-6/C-12 metabolit spiroketalne strukture [P. Kurath i sur., *Experientia* 27 (1971) 362]. Poznato je, da se spirociklizacija aglikonskog prstena eritromicina A uspješno inhibira kemijskom transformacijom C-9 ketona, odnosno hidroksilnih skupina u C-6 i/ili C-12 položaju. Oksimiranjem C-9 ketona [S. Đokić i sur., *Tetrahedron Lett.* 1967: 1945], a zatim modifikacijom dobivenog 9(E)-oksima u 9-[O-(2-metoksietoksi)metiloksim]eritromicina A (ROKSITROMICIN) [G. S. Ambrieres, Fr. pat. 2,473,525 od 1981] ili 9(S)-eritromicilamina [R. S. Egan i sur., *J. Org. Chem.* 39 (1974) 2492], odnosno njegova kompleksnijeg oksazinskog derivata, 9-deokso-11-{imino-[2-(2-metoksietoksi)etiliden]oksi}-9,(S)-eritromicina A (DIRITROMICIN) [P. Lugar i sur., *J. Crist. Mol. Struct.* 9 (1979) 329], sintetizirani su novi polusintetski makrolidi, čija je osnovna karakteristika uz veći stabilitet u kiseloj sredini, bolja farmakokinetika i dug biološki polужivot u odnosu na matični antibiotik, eritromicin A. Treći put za modifikaciju C-9 ketona koristi Beckmannovo pregrađivanje 9(E)-oksima i redukciju dobivenog imino etera [G. Kobrehel i sur., US pat. 4,328,334 od 1982.] u 11-aza-

10-deokso-10-dihidroeritromicin A (9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicin A) uz proširenje 14-članog ketolaktonskog u 15-člani azalaktonski prsten. Reduktivnim N-metiliranjem 9a-amino grupe po Eschweiler-Clarkovom postupku [G. Kobrehel i sur., BE pat. 892,397 od 1982.] ili preliminarnom zaštitom amino grupe prevođenjem u odgovarajuće N-okside, a zatim alkiliranjem i redukcijom [G. M. Bright i sur., U.S. pat., 4,474,768 od 1984.], sintetiziran je N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A (9-deokso-9-dihidro-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A, AZITROMICIN), prototip azalidnih antibiotika, kojeg uz širok antimikrobni spektar, uključujući gram-negativne bakterije i intracelularne mikroorganizme, karakterizira specifičan mehanizam transporta do mjesta primjene, dug biološki poluživot te kratko vrijeme terapije. U EP 0 316 128 [G. M. Bright i sur.] opisani su novi 9a-alil i 9a-propargil derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, a u US pat. 4,492,688 od 1985. [G. M. Bright i sur.] sinteze i antibakterijska aktivnost odgovarajućih cikličkih etera. Nadalje opisani su sinteza i spektar djelovanja novih 9a, 11-cikličkih karbamata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-11-deoksi-9a-homoeritromicina A i njihovih O-metil derivata [G. Kobrehel i sur., *J. Antibiot.* 46 (1993) 1239-1245].

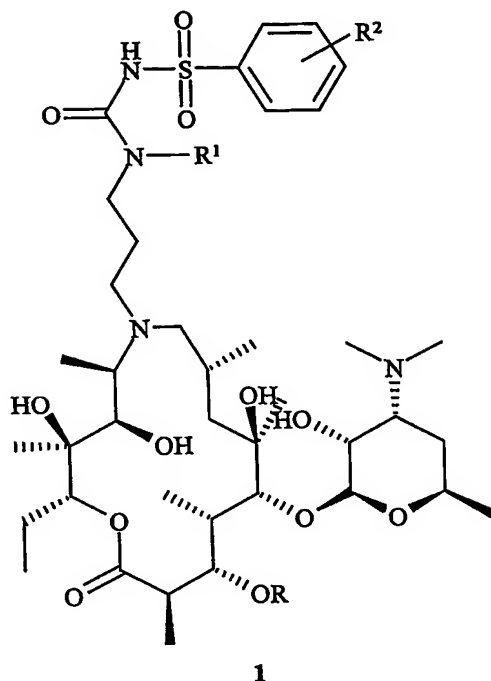
Reakcijom 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A s izocijanatima, odnosno izotiocijanatima [N. Kujundžić i sur. Hr. pat. 931480 od 1993.] dobiveni su 9a-N-(N'-karbamoil) i 9a-N-(N'-tiokarbamoil) derivate 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A s određenom antibakterijskom aktivnošću.

Prema poznatom i utvrđenom stanju tehnike 9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil] i 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, odnosno 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A i njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama, postupak za njihovo dobivanje, te metode pripreme i upotrebe kao farmaceutskih preparata, nisu do danas opisani.

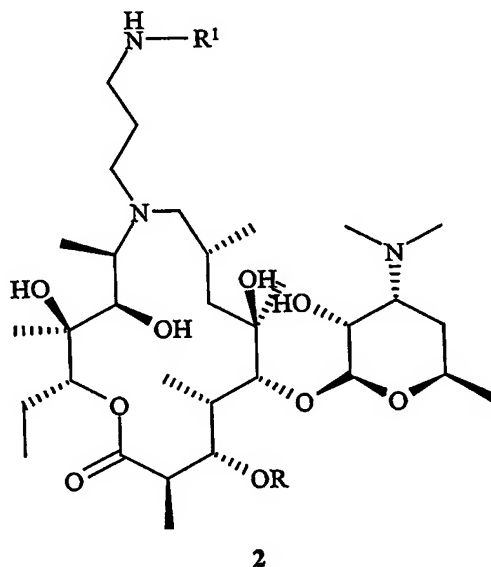
Ustanovljeno je, što predstavlja predmet ovog izuma, da se 9a-N-[N'-(benzensulfonilkarbamoil)-γ-aminopropil] i 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(benzensulfonilkarbamoil)-γ-aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A, novi polusintetski makrolidni antibiotici iz reda azalida i njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim i organskim kiselinama mogu pripremiti reakcijom 9a-N-(γ-aminopropil), odnosno 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A s fenilsulfonilzocijanatima, odnosno po potrebi reakcijom dobivenih 9a-N-[N'-(benzensulfonilkarbamoil)-γ-aminopropil] i 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(benzensulfonilkarbamoil)-γ-aminopropil] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A s organskim i anorganskim kiselinama.

Opis tehničkog problema

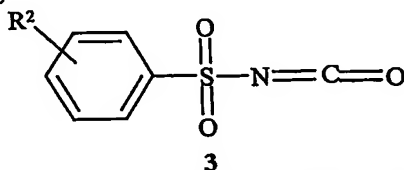
Nađeno je da se novi supstituirani 9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil] i 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 1,



gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H ili β-cijanoetilne grupe, a R² ima značenje H, F, Cl ili CH₃ skupine i njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama, mogu pripremiti reakcijom 9a-N-(γ-aminopropil) i 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 2,



gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, a R¹ ima značenje H ili β-cijanoetilnog ostatka, s fenilsulfonilizocijanatima opće formule 3,



u kojoj R² ima značenje H, Cl, F i CH₃ skupine, u toluenu, ksileni ili nekom drugom aprotičnom otapalu, pri temperaturi od 0 ° do 110 °C, u vremenu potrebnom za potpunu konverziju spoja opće formule 2, preferirano od 5 min

do 5 sati. Nađeno je također da se za ovu svrhu potrebni spojevi opće formule 2, gdje R ima prije navedeno značenje, a R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, mogu pripremiti reakcijom spojeva opće formule 2, gdje R ima prije navedeno značenje, a R¹ ima značenje H, s akrilonitrilom, pri temperaturi ključanja reakcijske smjese u vremenu potrebnom za potpunu konverziju prije navedenih spojeva opće formule 2, preferirano 2 do 8 sati.

5 Farmaceutski prihvatljive adicione soli, koje su također predmet ovog izuma, dobivaju se reakcijom 9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil] i 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 2, s najmanje ekvimolarnom količinom odgovarajuće anorganske ili organske
10 kiseline, kao što su klorovodična, jodovodična, sumporna, fosforna, octena, trifluoroctena, propionska, benzojeva, benzensulfonska, metansulfonska, benzilsulfonska, stearinska, palmitinska, jantarna, etiljantarna, laktobionska, oksalna, salicilna i slične kiseline, reakcijom u inertnom otapalu. Adicione se soli izoliraju otparavanjem otapala ili alternativno, filtracijom nakon spontanog taloženja, ili taloženjem dodatkom nepolarnog kootapala.

15 9a-N-[N'-(Benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil] i 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 1 i njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama posjeduju *in vitro* aktivnost.

20 Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK, mg/l), kao pokazatelj antimikrobne aktivnosti spojeva *in vitro*, određena je metodom dilucije na mikrotitarskim pločama, prema preporučenim protokolima National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, M7-A2). Spojevi su testirani u rasponu koncentracija od 64 do 0,125 mg/l.

25 Spojevi su testirani na grupi gram negativnih sojeva (*H. influenzae*, *E. coli*, *E. faecalis*, *M. catarrhalis*) i gram pozitivnih sojeva (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*).

30 Tako su na primjer minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) spojeva iz primjera 1 do 7 i 15 do 21 na osjetljive sojeve *Streptococcus pyogenes* iznosile 0,125 do 4,0 mg/l, na osjetljive sojeve *Streptococcus pneumoniae* 0,125 do 8,0 mg/l, a na osjetljive sojeve *Staphylococcus aureus* 1,0 do 16,0 mg/l. Minimalne inhibitorne koncentracije spojeva iz Primjera 1 do 7 i 15 do 21 na sojeve *Moraxella catarrhalis* iznosile 0,25 do 16,0 mg/ml, na *Escherichia coli* 8,0 do 16,0 mg/ml i na *Enterococcus faecalis* 2,0 do 8,0 mg/ml. Dobiveni rezultati izraženi kao MIK u mg/l sugeriraju potencijalnu uporabu supstancija iz prije spomenutih primjera kao sredstva za sterilizaciju npr. soba i medicinskih instrumenata i kao antibakterijsko sredstvo npr. za zaštitu zidova i drvenine.

35 Postupak pripreme spojeva, koji su predmet ovog izuma, ilustriran je sljedećim primjerima, koji ni u čemu ne ograničavaju širinu izuma.

Primjer 1

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(p-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

40 U 20,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,26 g (1,3 mmol) p-toluensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(p-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se
45 kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol = 7 : 3.
MS (ES⁺) m/z = 989.

Primjer 2

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

50 U 20,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se dokapa oko 0,28 g (1,3 mmol) 4-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A
55 provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol = 1 : 1.
MS (ES⁺) m/z = 1009.

Primjer 3

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

60

U 20,0 ml toluena otopi se 1,01 g (1,28 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,23 g (1,41 mmol) benzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol = 1 : 1. MS (ES⁺) m/z = 975.

Primjer 4**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(o-toluensulfonil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 20,0 ml toluena otopi se 1,0 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,26 g (1,3 mmol) o-toluensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(o-toluensulfonil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol = 1 : 1. MS (EI⁺) m/z = 989.

Primjer 5**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 20,0 ml toluena otopi se 1,0 g (1,26 mol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,28 g (1,3 mmol) 2-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol = 7 : 3. MS (EI⁺) m/z = 1009.

Primjer 6**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 20,0 ml toluena otopi se 1,46 g (1,84 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa toluenska suspenzija 0,40 g (2,0 mmol) 4-fluorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol = 7 : 3. MS (ES⁺) m/z = 993.

Primjer 7**5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 10 ml vode suspendira se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 1,3 ml 6 M solne kiseline. Nakon 24 sata miješanja pri sobnoj temperaturi reakcijskoj smjesi se doda 5 ml metilen-klorida i s 5 M NaOH pH vrijednost podesi se na 9,5. Vodeni sloj ekstrahira se triput s 4 ml metilen-klorida, a zatim se metilenkloridski slojevi spoje i izmučkaju prvo s 10 ml zasićene otopine natrij-hidrogenkarbonata, a zatim s 10 ml zasićene otopine natrij-klorida. Metilen-kloridska otopina osuši se natrij-sulfatom, a zatim pod sniženim tlakom upari do suha. Dobije se 0,65 g 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A. MS (ES⁺) m/z (%): 635.

Primjer 8**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(p-toluensulfonil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa oko 0,34 g (1,73 mmol) p-toluensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(p-toluensulfonil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5. MS (ES⁺) m/z = 831.

Primjer 9

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 5 U 20,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,36 g (1,65 mmol) 4-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
MS (EI⁺) m/z = 851.

Primjer 10

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 15 U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,35 g (1,73 mmol) 4-fluorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
MS (EI⁺) m/z (%): 835.

Primjer 11

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 25 U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,30 g (1,65 mmol) benzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
35 MS (ES⁺) m/z = 817.

Primjer 12

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(o-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 40 U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,33 g (1,65 mmol) o-toluensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(o-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
45 MS (EI⁺) m/z = 831.

Primjer 13

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 50 Analogno postupku opisanom u Primjeru 1 u 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa toluenska suspenzija 0,36 g (1,65 mmol) 2-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A dobije se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
55 MS (ES⁺) m/z (%): 851.

Primjer 14**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 20,0 ml metanola otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se doda 0,1 ml (1,80 mmol) akrilonitrila. Nakon desetosatnog miješanja reakcijske smjese pri temperaturi ključanja otapalo se upari do suha pod sniženim tlakom. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.
MS (ES⁺) m/z = 788.

Primjer 15**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(p-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,18 mol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,25 g (1,25 mmol) p-toluen-sulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(p-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.
MS (ES⁺) m/z = 1042.

Primjer 16**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(o-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,18 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te dokapa toluenska suspenzija 0,25 g (1,25 mmol) o-toluensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(o-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.
MS (ES⁺) m/z = 1042.

Primjer 17**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,18 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa toluenska suspenzija 0,27 g (1,25 mmol) 4-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.
MS (ES⁺) m/z = 1051.

Primjer 18**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,18 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te dokapa toluenska suspenzija 0,27 g (1,25 mmol) 2-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.
MS (ES⁺) m/z = 1051.

Primjer 19**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,18 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te dokapa toluenska suspenzija 0,23 g (1,25 mmol) benzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0

° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

MS (ES⁺) m/z = 1028.

Primjer 20

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

U 25,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,18 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa toluenska suspenzija 0,25 g (1,25 mmol) 4-florbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

MS (ES⁺) m/z = 1014.

Primjer 21

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 20,0 ml metanola otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda 0,08 ml (1,57 mmol) akrilnitrila. Nakon desetosatnog miješanja reakcijske smjese pri temperaturi ključanja otapalo je upareno do suha pod sniženim tlakom. Čisti 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

MS (ES⁺) m/z = 688.

Primjer 22

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(p-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,46 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa oko 0,31 ml (1,55 mmol) p-toluensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(p-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

MS (ES⁺) m/z = 883.

Primjer 23

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 20,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,36 g (1,65 mmol) 4-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS (EI⁺) m/z = 889.

Primjer 24

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 20,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-(γ-aminopropil)-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,36 g (1,65 mmol) 2-klorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-klorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS (EI⁺) m/z = 889.

Primjer 25

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(o-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,46 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A, te se dokapa oko 0,31 ml (1,55 mmol) o-toluensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(o-toluensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.
MS (ES⁺) m/z = 884.

Primjer 26

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 20,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-(γ-aminopropil)-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,36 g (1,65 mmol) benzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
MS (EI⁺) m/z = 870.

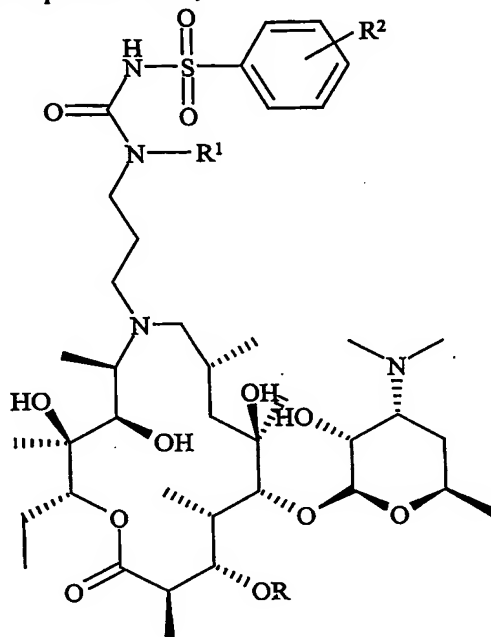
Primjer 27

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 20,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-(γ-aminopropil)-9a-homoeritronolida A, te se dokapa 0,36 g (1,65 mmol) 4-fluorbenzensulfonilizocijanata pri temperaturi od 0 ° do 5 °C. Nakon jednosatnog miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(4-fluorbenzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
MS (EI⁺) m/z (%) = 888.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Supstituirani 9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil- γ -aminopropil] i 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)-karbamoil- γ -aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-homoeritronolida A opće formule 1,

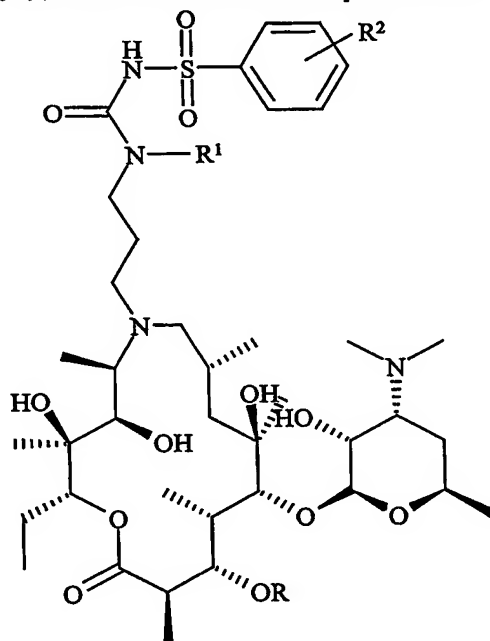


1

gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H ili β -cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje H, F, Cl ili CH₃ grupe i na njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama.

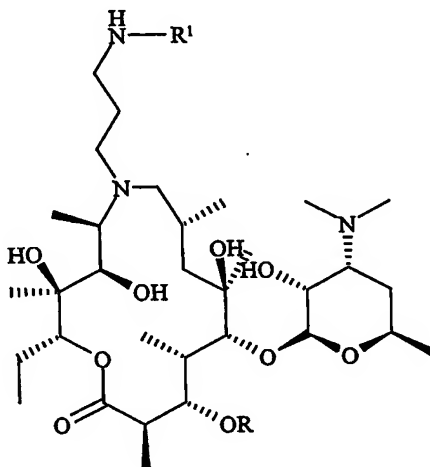
2. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, a R¹ i R² imaju značenje H.
3. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, a R² ima značenje p-Cl grupe.
4. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, a R² ima značenje o-Cl grupe.
5. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, a R² ima značenje p-F grupe.
6. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, a R² ima značenje p-CH₃ grupe.
7. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, a R² ima značenje o-CH₃ grupe.
8. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R, R¹ i R² imaju značenje H.
9. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R i R¹ imaju značenje H, u R² ima značenje p-Cl grupe.
10. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R i R¹ imaju značenje H, u R² ima značenje o-Cl grupe.
11. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R i R¹ imaju značenje H, u R² ima značenje p-F grupe.
12. Supstancije prema zahtjevu 1, naznačenu time da R i R¹ imaju značenje H, u R² ima značenje p-CH₃ grupe.
13. Supstancije prema zahtjevu 1, naznačenu time da R i R¹ imaju značenje H, u R² ima značenje o-CH₃ grupe.
14. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β -cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje H.
15. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β -cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje p-Cl grupe.
16. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β -cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje o-Cl grupe.
17. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β -cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje p-F grupe.
18. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β -cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje p-CH₃ grupe.
19. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje H, R¹ ima značenje cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje o-CH₃ grupe.

20. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R i R² imaju značenje H, a R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka.
21. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje H, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje p-Cl grupe.
22. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje H, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje o-Cl grupe.
23. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje H, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje p-F grupe.
24. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje H, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje p-CH₃ grupe.
25. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time da R ima značenje H, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje o-CH₃ grupe.
26. Postupak za pripravu 9a-N-[N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil] i 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(benzensulfonil)karbamoil-γ-aminopropil] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-homoeritronolida A opće formule 1,



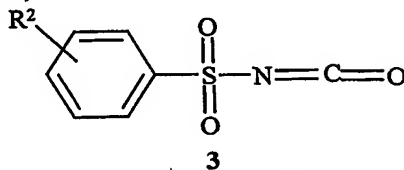
1

gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H ili β-cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje H, F, Cl i CH₃, naznačen time da se 9a-N-(γ-aminopropil), odnosno 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, odnosno 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 2,



2

gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, a R¹ ima značenje H ili β-cijanoetilnog ostatka, podvrgnu reakciji s fenilsulfonilizocijanatima opće formule 3,



gdje R² ima značenje H, F, Cl i CH₃ u toluenu, ksilenu ili nekom drugom aprotičnom otapalu, pri temperaturi 0° - 110°C, a zatim po potrebi reakciji s anorganskim ili organskim kiselinama.

27. Farmaceutska kompozicija, **naznačena time** da uključuje farmaceutski prihvatljiv nosač i antibakterijsku efektivnu količinu supstancija naznačenih prema patentnom zahtjevu 1.
28. Supstanciju prema bilo kojem od zahtjeva 1-25 **naznačene time**, koriste se kao sredstvo za sterilizaciju soba i medicinskih instrumenata i kao antibakterijsko sredstvo za zaštitu zidova i drvenine.